Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. G. Fanconi
Arbeit unter Leitung von PD. Dr. C. Gasser

Hypochrome Anämie im Kindesalter

(Studie auf Grund von 373 Fällen)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

SEMIRAMIS ZURUKZOGLU-SKLAVOUNOU
von Thessaloniki (Griechenland)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. G. Fanconi und PD. Dr. C. Gasser

Zürich 1952
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

RIJKS BIBLIOTHEEK LEIDEN

Erschienen in den «Helvetica Paediatrica Acta»
Vol. 8, 1953, Fasc. 3

MEINEN LIEBEN ELTERN
GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507222_0075

Die hypochrome Anämie ist gekennzeichnet durch einen *herabgesetzten Färbeindex*. Alle andern ihr zugerechneten Symptome sind fakultativ. Diese Arbeit soll nun zeigen, wie häufig die andern Symptome bei dieser Anämieform im Kindesalter sind. So sind z. B. Mikrocytose und erniedrigter Serumeisenspiegel häufige, aber keine obligatorischen Symptome einer hypochromen Anämie. Die Diagnose hypochrome Anämie steht und fällt mit der Feststellung des erniedrigten Färbeindexes. Bei unserem Material wurden nur Fälle berücksichtigt mit einem Hämoglobingehalt von weniger als 65% (10,4 g) und einem Färbeindex tiefer als 0,80. Wir kennzeichnen den Färbeindex 1 mit einer normalen Erythrocytenzahl von 5 Millionen und einem Hämoglobingehalt von 100%, wobei wir 100% = 16 g Hämoglobin annehmen. Es handelt sich durchwegs um unbehandelte Fälle, also solche, die noch keine Eisen- und Bluttransfusionstherapie bekommen hatten.

Das klinische Bild der hypochromen Anämien im Kindesalter wurde erstmals von *Halle* und *Jolly* (1903) als «Chlorose du jeune enfant» beschrieben. Später haben *Helen Mackay* (1931) und *Rominger* (1936) diese Blutarmut den Eisenmangelanämien zugerechnet. Das Krankheitsbild ist dann durch folgende Arbeiten näher umschrieben worden: *Pounders* (1926), *Mackay* (1931–1946), *Garsche* (1935), *Joseph* (1936), *Vogt* (1939), *Vahlquist* (1941–1949), *Freudenberg* (1947), *Gasser* (1948), *Stransky* und *Dauis-Lavas* (1948) und andere mehr.

Die hypochrome Anämie ist im Kindesalter eine sehr häufige Erkrankung. Sie stellt auch den weitaus größten Anteil sämtlicher kindlicher Anämien dar, so nach *Salomonsen* (1950) zu 90%. *Sommerford* (1940) fand in London anläßlich Reihenuntersuchungen von mageren oder minderwertigen Kindern in 50–60% hypochrome Anämien. Arbeiten, die auf einem großen statistischen Material beruhen (*Abbott* und *Ahmann*, *Diwany* und *Cunningham*) befassen sich vor allem mit Problemen der Ernährung, des Alters, des Hämoglobingehaltes und einige wenige mit der Frage des Serumeisens. Deshalb stellten wir uns die Aufgabe, auch die morphologischen Blutbefunde und klinischen Symptome auf Grund eines größeren Materials zu sichten.

Vorgeschichte. Es ist eine allgemeine Ansicht, daß die *Anämie der Mutter* eine solche des Kindes zur Folge haben kann. *Schmidt* hat dies bei Mäusen experimentell nachgewiesen. *Strauss* wie *Paxton* fanden bei Massenuntersuchungen, daß bei Kindern blutarmer Mütter hypochrome Anämien häufiger zu finden waren. Noch schöner zeigten *Hawksley* und *Neale*, wie bei Kindern anämischer Mütter die Anämie kurz nach Geburt oder spätestens im Säuglingsalter (late infancy) auftritt. Die Vermutung, daß der *Serumeisenspiegel der Mutter* ebenfalls eine wichtige Rolle spiele, haben *Schmidt* und *Albers* bewiesen. Zu andern Ergebnissen als die oben erwähnten Autoren kamen *Davidson* und *Fullerton* sowie *Cunningham*. Über *Erbfaktoren* der essentiellen hypochromen Anämie des Erwachsenen haben *Thiele* und *Kühl* sowie *Schulten* sich geäußert. Für besondere kindliche Formen hat *Vahlquist* Erbmomente nachweisen können.

Die Familienanamnese unserer Fälle ergab bei 5,76% eine Belastung mit Blutkrankheiten verschiedener Art. Jedoch ist zu berücksichtigen, daß die Anamnese in den wenigsten Fällen zielgerichtet auf Blutkrankheiten, sondern vielmehr auf die Grundkrankheit hin aufgenommen wurde. Von diesen 21 Fällen sind 16 hypochrome Anämien der Mutter, die übrigen verteilen sich auf Leukämien, hämorrhagische Diathese usw. Konsanguinität war nur bei 10 Fällen (2,6%) zu finden. Von den übrigen Krankheiten sind keine erwähnenswert mit Ausnahme einer recht großen Zahl von *Allergosen* in der Familie, konnten wir diese doch in 21,45% (88 Fällen) nachweisen. Allergiker neigen ganz allgemein zu Funktionsstörungen des reticuloendothelialen Systems (*Schaefer*), die sich besonders gern auch in leichteren Störungen der Blutregulation auswirken können, wie dies für die verschiedenen Cytopenien nachgewiesen wurde (*Rohr*, *Gasser*).

Geschlecht: Während die essentielle hypochrome Eisenmangelanämie des Erwachsenen vorwiegend bei weiblichen Personen vorkommt, scheint sie nach unserem Material bei Knaben häufiger als bei Mädchen zu sein. Wir fanden unter 373 Fällen 233 Knaben, das sind 62,46%. Schon *Vahlquist* hatte das bemerkt, glaubte jedoch nicht an die Stichhaltigkeit, da sein Material klein war und nach allgemeinen Gesichtspunkten vor der Pubertät der Eisenstoffwechsel beider Geschlechter gleichwertig sein sollte.

Geburtsgewicht: Auf die Tatsache, daß vorzeitig und untergewichtig geborene Kinder viel häufiger auf irgendwelche Schädigung mit hypochromen Anämien reagieren, haben *Rominger*, *Davidson* und *Fullerton* hingewiesen. Die mangelhafte Eisenversorgung soll daran Schuld sein, denn die Anlage

Tabelle 1

126 Frühgeburten mit hypochromer Anämie

	Echte Frühgeburten		Untermäßige, termingeborene Mangelgeburten	
Geburtsgewicht	bis 2000 g	2000–2500 g	bis 2000 g	2000–2500 g
Zahl der Fälle	44	22	17	43
Total	66		60	

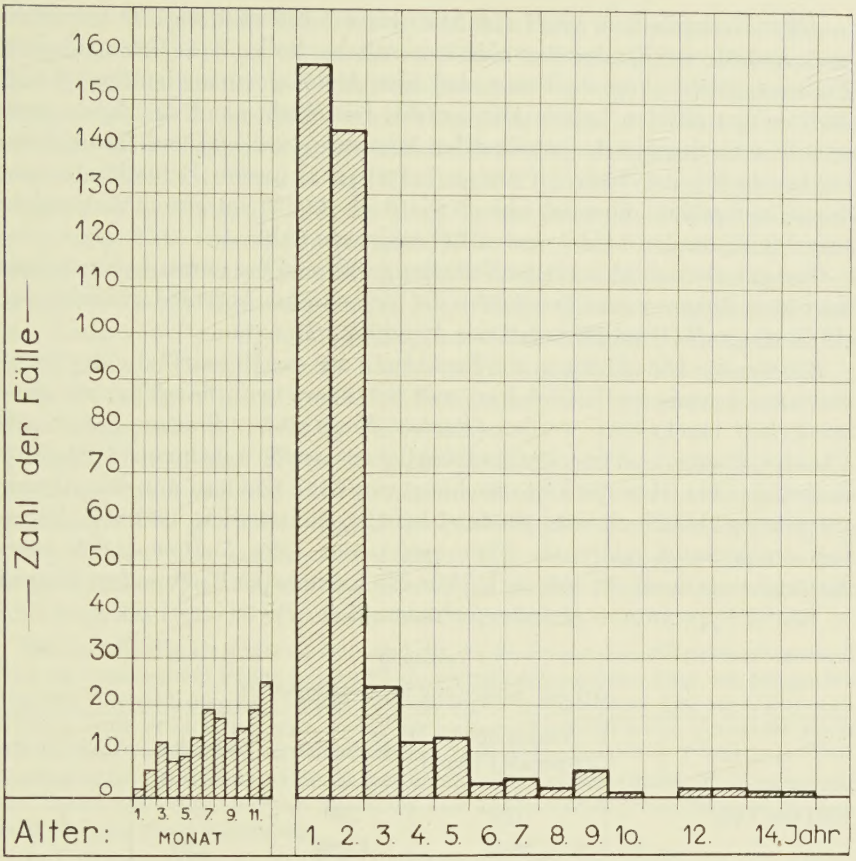


Abb. 1. Altersverteilung bei 373 Fällen hypochromer Anämie im Kindesalter. Über 80% fallen auf die ersten beiden Jahre. Das Maximum liegt in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres. Links die Gruppierung im ersten Lebensjahr nach Monaten. Anstieg der Säule mit Zunahme der Lebensmonate.

der fötalen Eisendepots erfolgt erst in den letzten Schwangerschaftmonaten. Wenn auch letztere Annahme nicht unwidersprochen blieb, so haben wir doch vorläufig keine bessere Erklärung für die Anfälligkeit der Frühgeburt.

Ein Drittel unserer Fälle sind Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g, d. h. pädiatrische Frühgeburten. Wie Tab. 1 zeigt, handelt es sich zur Hälfte um echte Frühgeburten, zur andern Hälfte um wohl am Termin, aber untergewichtig geborene Kinder. Je kleiner die Frühgeburt, desto stärker die Neigung zu Anämie. Bei den untermaßigen, aber termingeborenen Mangelgeburten scheint das Gegenteil zuzutreffen; doch ist diese Annahme ein Fehlschluß, da Mangelgeburten mit einem Gewicht über 2000 g ungleich häufiger sind als solche unter 2000 g.

Alter: Unzweifelhaft spielt das Alter für die Entwicklung der hypochromen Anämie im Kindesalter eine wesentliche Rolle. Seit *Helen Mackay, Fullerton, Calver, Vogt* weiß man, daß diese Anämieform am häufigsten Kinder vor dem dritten Lebensjahr betrifft. Die Wichtigkeit des Alters steht weit über derjenigen der auslösenden Momente. *Stransky* und *Dauis-Lavas* fanden 44,6% der Fälle im ersten Lebensjahr; unsere Befunde stimmen damit weitgehend überein, haben wir doch 42,3% im ersten Lebensjahr bzw. 80,9% in den beiden ersten Lebensjahren (Abb. 1).

Charakteristisch ist auch die Verteilung während des ersten Lebensjahres. Im ersten Lebensmonat kennt man die hypochrome Anämie fast nicht, von da an steigt die Häufigkeit mit der Anzahl der Monate.

Ernährung: Die Wirkung der Ernährung auf die Entwicklung der hypochromen Anämie im Kindesalter, und besonders beim Säugling, ist schon wiederholt beschrieben worden (*Paxton, Freudenberg, Brokaw, Sedam* und *Cassirer, Ponder* u. a. m.). Am eindrücklichsten ist die Arbeit von *H. Mackay*, in der sie 1941 über die Untersuchung von 4811 Kindern aus den Armenvierteln Londons berichtet. Sie fand bei 42% frauenmilch- und 70% künstlich ernährten Kindern im Alter von einem Jahr Anämie. Auch unser Material zeigt deutlich, daß wir bei künstlich ernährten Kindern fast doppelt so häufig hypochrome Anämie vorfinden (Tab. 2).

Tabelle 2

Art der Ernährung im Säuglingsalter

	Frauenmilch länger als 1 Monat	Kuhmilch	Zwiemilch	Unbekannte
Zahl der Fälle	131	229	6	7
in %	33,11	61,29	1,61	—

Klinische Symptomatologie

Hypochrome Anämien des Säuglings und Kleinkindes werden oft nicht erkannt. Die Diagnose wird meist erst dann gestellt, wenn der Arzt aus anderen Gründen das Kind untersucht. Blässe der Haut trifft man in diesem Alter oft, sie ist jedoch nicht gleichbedeutend mit Anämie. Aber selbst die Intensität der Durchblutung der Schleimhäute läßt keine sichere Schätzung des Hämoglobinwertes zu. Man ist oft erstaunt, wie häufig man bei blassen Kindern normale Hämoglobinwerte findet und umgekehrt, wie nieder das Hämoglobin bei anscheinend «blühendem» Aussehen sein kann.

Die für die essentielle hypochrome Eisenmangelanämie des Erwachsenen charakteristischen *Epithelsymptome* werden bei den älteren Kindern gelegentlich, bei den Säuglingen und Kleinkindern selten gefunden. Auf ihr Vorkommen im Kindesalter haben *Spörl, Garsche, Vahlquist, Wintrobe, Gasser* hingewiesen. So fanden wir Epithelsymptome im ersten Lebensjahr

1mal, im zweiten Jahr 6mal, im dritten 9mal und in den späteren Jahren 11mal. Etwas häufiger waren sie bei Fällen mit achylischer Chloranämie. An Einzelsymptomen möchten wir erwähnen: abnorme Hautpigmentierungen, glatte Zunge, Mundwinkelrhagaden, Nagelveränderungen (Koilonychie, Querrillenbildung), chronische Heiserkeit. Hingegen sahen wir bei unseren Fällen nie Glossitis und Dysphagie (Plummer-Vinson-Syndrom).

Leber, Milz, Lymphknoten: In 10–20% war bald eine leichte Lebervergrößerung, bald eine knapp palpable Milz, bald eine Vergrößerung beider Organe festzustellen. Starke Milzvergrößerung fand sich nur bei speziellen Krankheiten wie Thalassämie usw. Diese Werte stimmen ungefähr überein mit denen von *Paxton*, der in 15–20% eine leichte Milzschwellung fand. Ein etwas größerer Prozentsatz der Kinder zeigte eine mäßige Polyadenie (22%), doch ist bei der allgemeinen Infektbereitschaft der hypochromen Anämie dieses Symptom mit Vorsicht zu bewerten.

Herz und Kreislauf: Ein recht wichtiges klinisches Symptom für die Erkennung einer Anämie ist die *Tachykardie*, die der Schwere der Anämie weitgehend parallel geht. Oft besteht gleichzeitig eine deutliche *Dyspnoe*, die sich pulmonal oder kardial nicht erklären läßt. Das Herz selbst ist in einem beträchtlichen Teil der untersuchten Fälle mäßig bis deutlich vergrößert und zeigt das typische systolische Anämiegeräusch.

Weniger häufig als angenommen sind die *Veränderungen im Elektrokardiogramm.* Von 44 untersuchten Fällen zeigten 29 ein weitgehend normales Ekg., bei den pathologischen Befunden spielen andere Erkrankungen verschiedener Art, vor allem auch Vitium cordis congenitum, mit, so daß wir nur einzelne Fälle haben mit einem durch die Anämie verursachten Myokardschaden, wie Abflachung von T und einer Verlängerung der QT-Distanz. Wir glauben aber, daß bei systematischer Prüfung schwerer Anämien die Ekg.-Befunde wahrscheinlich häufiger sind. Unser Material ist diesbezüglich zu wenig stichhaltig.

Bei *Vitium cordis congenitum* sind hypochrome Anämien nicht so selten, werden aber meistens nicht erkannt, da bei diesem Syndrom Hämoglobin- und Erythrocytenwert höher eingestellt sein müssen und dementsprechend fast normale Zahlen schon eine schwere Anämie bedeuten können. *Fanconi* bezeichnete solche Syndrome als *verkappte Anämien.*

Muskulatur und Nervensystem: Ein ganz auffallendes Symptom fast aller unserer Fälle war eine *Muskelhypotonie;* sie mag in vielen Fällen ohne ursächlichen Zusammenhang mit der Anämie sein, trat aber oft als koordiniertes Symptom auf. Neurologische Symptome im Sinne von Parästhesien konnten wir nicht nachweisen.

Degenerative Stigmata, geistiger Entwicklungsrückstand, psychisches Verhalten: Als erster wies *Benjamin* auf Zusammenhänge zwischen Debilität, degenerativen Stigmata einerseits und Anämie anderseits hin. Auch *Glanzmann* betont, daß degenerativ debile und konstitutionell minderwertige Kinder öfter als normale an hypochromer Anämie leiden. Auch wir konnten diese Feststellung machen; wir fanden unter den 373 Fällen 116 minder-

wertige Kinder, davon 63 mit deutlichen degenerativen Stigmata oder Dyskranie und 53 mit schweren Störungen des zentralen Nervensystems: Mißbildungen, Hydrocephalie, Hirnsklerose, cerebralen Lähmungen, Little usw. Aus beiden Gruppen waren 42 Fälle geistig deutlich zurück. Interessant ist, daß besonders unsere schwersten Anämien sich zum großen Teil aus solchen Kindern rekrutieren.

Benjamin meint, die Entwicklung solcher Anämien bei Minderwertigen sei die Folge einer funktionellen, angeborenen Schwäche der Hämatopoese. *Glanzmann* glaubt, daß zufolge der cerebralen Störung die Regulatoren der Reticulocytenausschwemmung ungenügend funktionieren, betont aber gleichzeitig, wie gut solche Anämien auf Eisen abheilen. Ob der geistige Entwicklungsrückstand ein mit der Anämie gekoppeltes Symptom ist, oder ob mehr die einseitige Ernährung dieser Kinder die Anämie bewirkt, kann meist nicht entschieden werden.

Abnormes psychisches Verhalten konnte *Gasser* bei 3 Fällen von achylischer Chloranämie in Form von Stoff- und Kartoneßsucht nachweisen. Diese Symptome schwanden nach Abheilung der Eisenmangelanämie. Einzelne Kinder aßen auch Erde. Ein ähnlich abnormes Verhalten in Form von Geophagie (Erdesser) wurde in Griechenland bei Sichelzellen- und Cooley-Anämie zweimal beobachtet. Die Zusammenhänge mit dem Eisenmangel sind nicht geklärt.

Laboratoriumsuntersuchungen

a) Hämoglobin, Erythrocytenzahl, Färbeindex, Hämatokrit und Erythrocyteneinzelvolumen

Über unsere Befunde orientieren Tab. 3 und Abb. 2. Aus diesen Zusammenstellungen ergeben sich folgende Punkte: Entsprechend der Hypochromie ist der Färbeindex unter 1 bzw. bei unseren Fällen unter 0,80. Als tiefsten Wert fanden wir 0,35. Dies ist bedingt durch die entsprechend geringe Verminderung der Zahl der Erythrocyten, die selbst bei schweren Anämien oft im Normalbereich sind (Abb. 2). Der Grad der Hypochromie geht dem Grad der Anämie nicht parallel. Merkwürdigerweise haben gerade unsere schwersten Anämien einen relativ wenig herabgesetzten Färbeindex. Die Hämatokritwerte und Erythrocyteneinzelvolumen wurden nur bei 50 Fällen untersucht. Sie ergaben im großen und ganzen die erwarteten niedrigen Werte, wobei die Fehlergrenze entsprechend der Methode relativ groß ist und besonders die hohen Werte kritisch zu bewerten sind. Immerhin zeigt sich, daß 80% ein deutlich erniedrigtes Einzelvolumen haben, was dem Befund einer echten mikrocytären Anämie entspricht. Nur in einem Fall war das Erythrocytenvolumen groß (150 μ^3); es handelte sich um eine hypochrome Anämie mit niedrigem Serumeisen, aber mit reichlich Target cells und Makrocyten im Blute. Die Reticulocytenzahl, die wir nach *de Chastonay* für das Kindesalter mit 4–12% annehmen, bewegt sich in mehr als der Hälfte der Fälle in normalen Grenzen, etwas mehr als ein Viertel der Fälle zeigte erhöhte Zahlen, der Rest sogar erniedrigte Werte. Besonders hohe Werte zeigten die Fälle von Cooley-Anämie und hypochromer Anämie bei Jaksch-Hayem-Syndrom (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3
Erythrocytometrische Werte

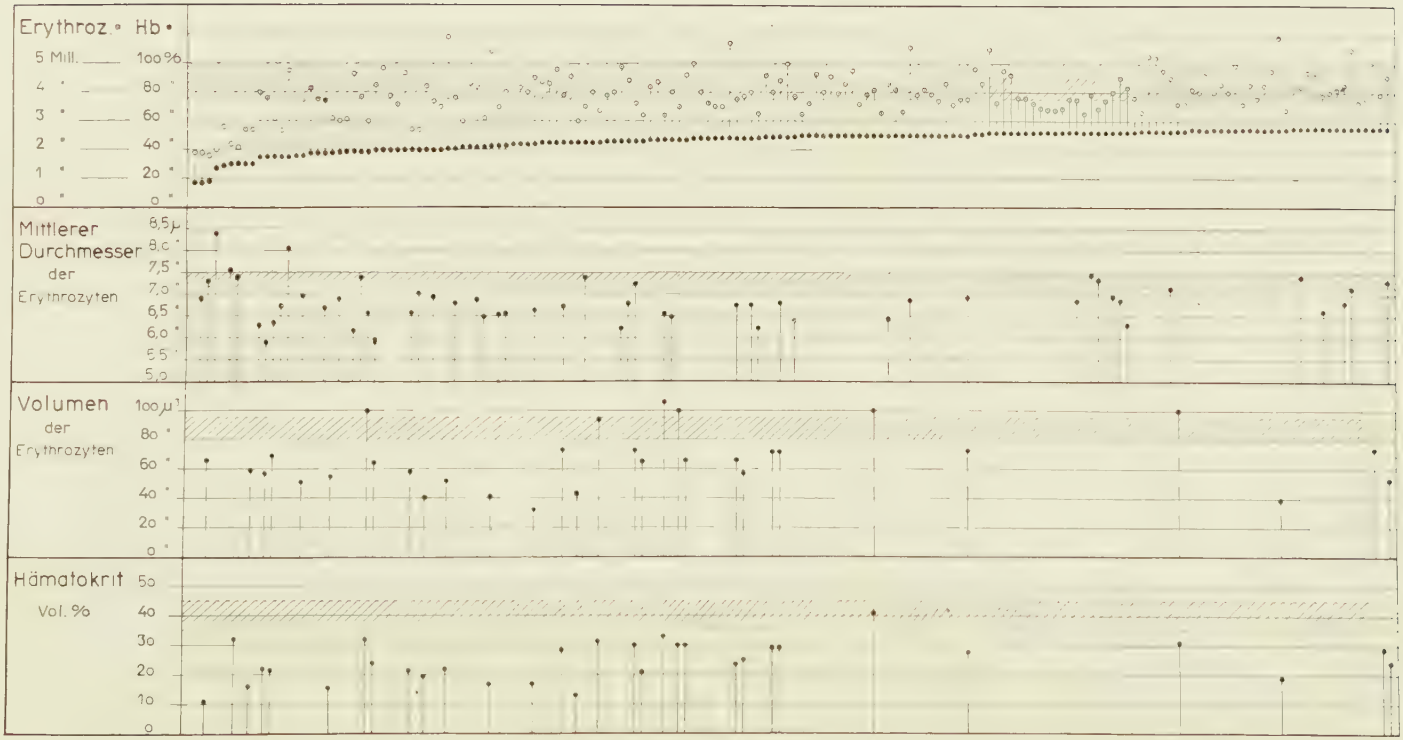
von	Fälle			Mittelwert
373	35 (9,2%)	Hämoglobin	2,5– 6,4 g (14–40%)	5,6 g (35,6%)
	338 (90,6%)		6,5–10,4 g (41–65%)	8,9 g (55,76%)
373	12 (3,2%)	Erythrocyten	1,8–2,9 Mill./mm³	2,6 Mill./mm³
	361 (96,7%)		3,0–5,9 Mill./mm³	4,26 Mill./mm³
50	45 (90%)	Hämatokrit	11–33 Vol.%	25,6 Vol.%
	5 (10%)		35–41 Vol.%	38,6 Vol.%
50	40 (80%)	Erythrocyten	36– 73 μ^3	61,85 μ^3
	4 (8%)		83– 95 μ^3	88 μ^3
	6 (12%)	Einzel-Vol.	100–110 μ^3	103 μ^3
		(norm. 80–95 μ^3)		
155	32 (19,45%)	Reticulocyten	1– 4‰	2,8‰
	89 (53,49%)		5–15‰	9,4‰
	44 (26,66%)	(norm. 4–12‰)	16–44‰	34,2‰

b) Morphologie der Erythrocyten, Price-Jones- und Entrundungs-Kurve

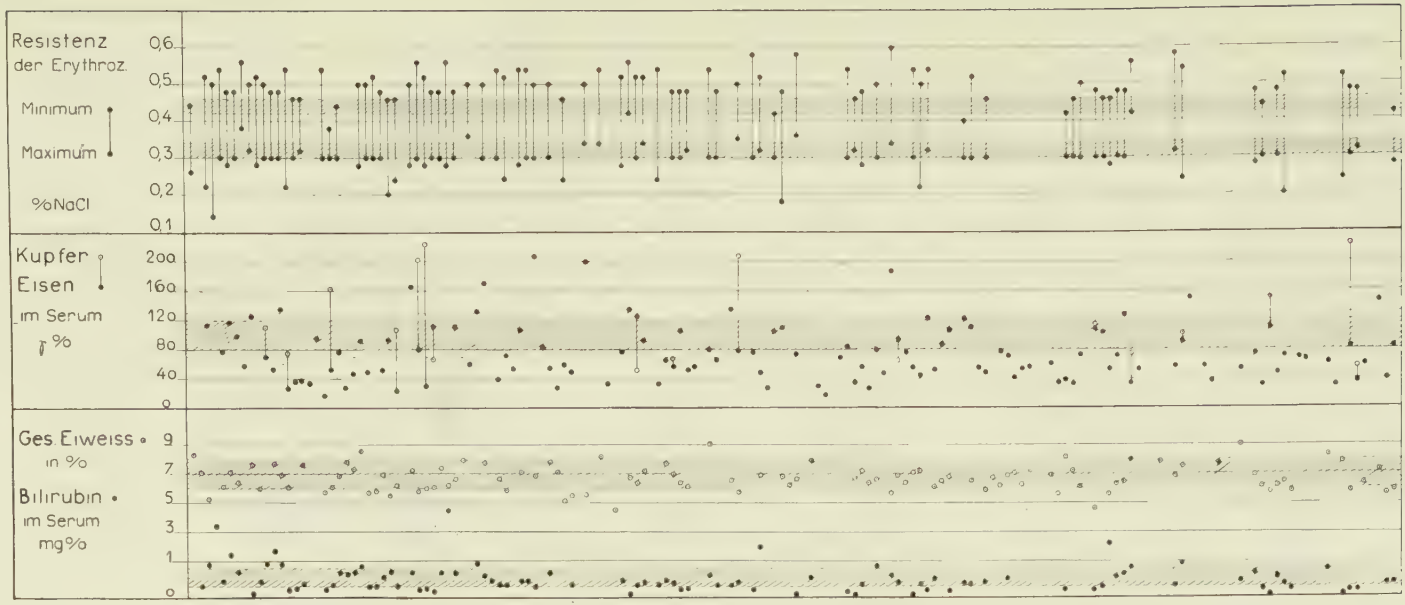
Die Morphologie der Erythrocyten bei hypochromer Anämie ist sehr charakteristisch; sie erlaubt meistens, die Anämie als solche zu erkennen. Eines der Hauptsymptome ist die Hypochromie; letztere ist weniger bedingt durch eine mangelhafte Hämoglobinsättigung als vielmehr durch das verminderte Erythrocytenvolumen. Die Erythrocyten haben nicht nur kleinen Durchmesser, sie sind auch erheblich dünner als normale Rote. Selbst größere Formen, wie die Target-cells der Cooley-Anämie, sind in ihrer Dicke herabgesetzt. Morphologisch können wir drei Haupttypen von hypochromer Anämie unterscheiden:

1. Die *mikrocytäre Form*, die gewöhnliche hypochrome Anämie, mit starker Anisocytose, Poikilocytose, starker Dellenbildung (Anulocyten, Pessarformen) und Bakteriocyten (siehe Abb. 3a). Je nach Zeichen der Regeneration, d. h. je nach Zahl der Reticulocyten haben wir gleichzeitig vereinzelte polychromatische Makrocyten, was die Anisocytose verstärkt und das bunte Bild verursacht.

2. Die *normo-makrocytäre Form* der hypochromen Anämie mit Bildung von Target-cells. Diese Art Zielscheibenerythrocyten sind meist dünne Planocyten mit relativ großem Durchmesser; sie sind nicht stark entrundet, tragen aber eine zentrale Hämoglobinverdichtung (Abb. 3b). Sie treten besonders bei gleichzeitig vorkommenden Leberaffektionen auf (*Roth, Ziegler*), vielleicht als Folge der Vermehrung der Gallensäuren. Differentialdiagnostisch muß in solchen Fällen eine Hepatitis epidemica und eine Thalassaemia minor in Betracht gezogen werden.


Erythroz. • Hb •
5 Mill.
4 "
3 "
2 "
1 "
0 "
100 %
80 "
60 "
40 "
20 "
0 "
Mittlerer Durchmesser der Erythrozyten
8,5 μ
8,0 "
7,5 "
7,0 "
6,5 "
6,0 "
5,5 "
5,0
Volumen der Erythrozyten
100 μ³
80 "
60 "
40 "
20 "
0 "
Hämatokrit Vol. %
50
40
30
20
10
0

a



b

Abb. 2. Zusammenstellung der erythrocytometrischen und blutchemischen Befunde bei 150 hypochromen Anämien mit den tiefsten Hämoglobinwerten. Die Erythrocytenzahlen sind oft im Normalbereich. Je länger die Verbindungslinie Erythrocyten-Hämoglobin, desto stärker die Hypochromie. Diese geht der Schwere der Anämie nicht parallel. Die mittleren Durchmesser sind meist deutlich herabgesetzt, ebenso das Erythrocytenvolumen und die Hämatokritwerte. Die Resistenzspanne ist allgemein verbreitert (osmotische Hämolyse beginnt oft zu früh und endigt erst bei stark hypotonen Lösungen). Die Serumeisenwerte sind vorwiegend erniedrigt, teils aber im Normalbereich oder sogar erhöht. Die Kupferwerte sind fast durchwegs erhöht. Die Eiweiß- und Bilirubinwerte zeigen keine starken Besonderheiten. Übriges siehe Text.

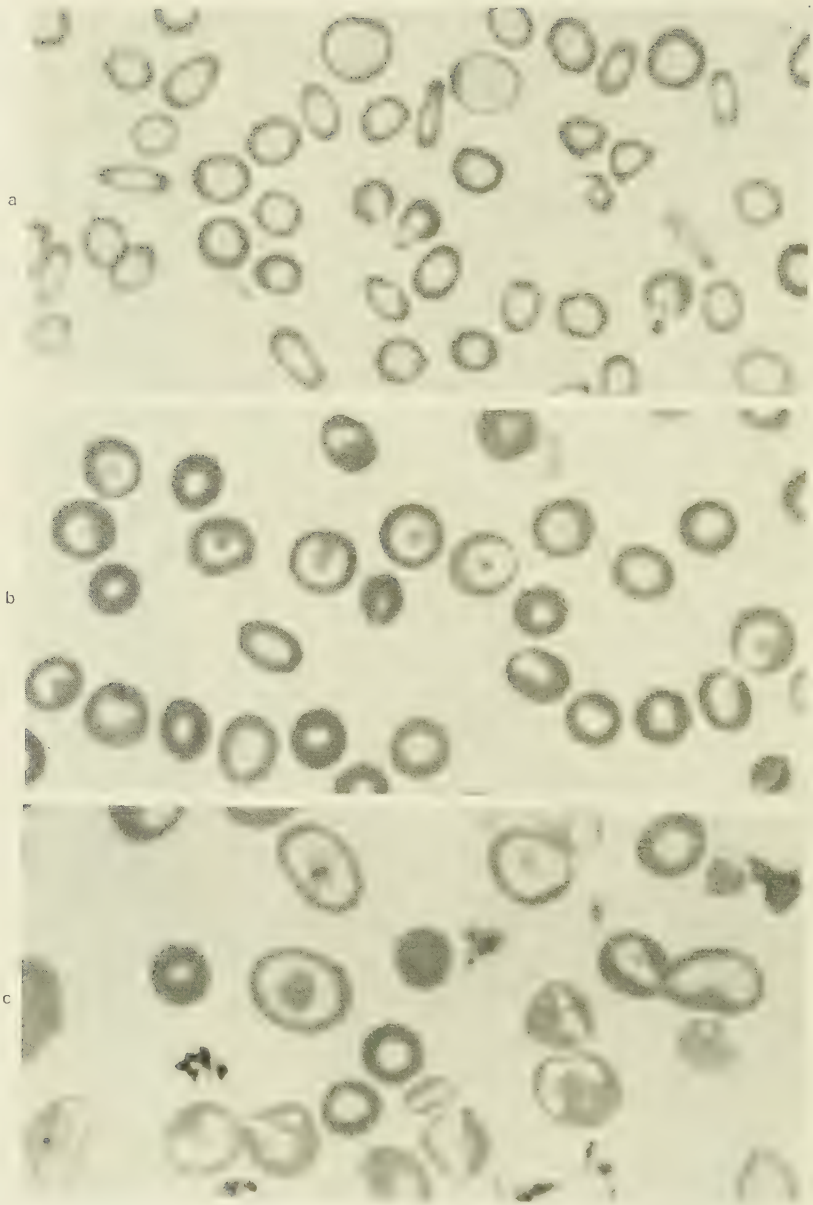


Abb. 3. Die drei typischen Vertreter der Eisenmangelanämie: a) die mikrocytäre Form mit Vorwiegen der Poikilocytose; b) die normo-makrocytäre Form mit Target-cell-Bildung zufolge Planocytose. Man beachte die regelmäßige Form dieser Target-cells; c) die hypochrome Anamie bei Thalassaemia major, unregelmäßige, bizarre, große Target-cells neben Poikilocytose und Fragmentocyten (letztere in diesem Bilde nicht deutlich zu erkennen). Sämtliche Vergrößerungen 1150fach.

3. Die hypochrome Anämie bei der *Gruppe der Thalassämie* mit den großen, unregelmäßig geformten Target-cells (Cooley), meist gemischt mit Fragmentocytose (Abb. 3c).

Die erste Gruppe macht ungefähr vier Fünftel aller Fälle aus, die zweite Form der hypochromen Anämie ist nicht so selten, während die dritte Form der echten Thalassaemia major in unseren Gegenden eine Rarität darstellt.

Das Auftreten von *Erythroblasten* gehört nicht zum typischen Bild einer gewöhnlichen hypochromen Anämie. Wir fanden sie nur in 7 von 373 Fällen. Es handelt sich fast durchwegs um schwere Anämien. Die Zahl der Erythroblasten schwankt zwischen 1 und 12%. Nur bei der Anaemia pseudoleucaemica infantium Typus Jaksch-Hayem sahen wir bis zu 39% Erythroblasten.

Die *Price-Jones-Kurve* ist für die Kennzeichnung der Anämie im allgemeinen und ganz besonders für die hypochrome Anämie von großer Wichtigkeit. Mit dieser Methode kommt nicht nur der mittlere Durchmesser, sondern gleichzeitig der Grad der Anisocytose graphisch zur Darstellung. Die Price-Jones-Kurve geht weitgehend dem morphologischen Bilde parallel, wobei wir ebenfalls die drei Typen unterscheiden können:

1. Die *mikrocytäre* hypochrome Anämie mit starker Anisocytose. Dementsprechend eine Linksverschiebung der Price-Jones-Kurve und zufolge der ungleichen Größe eine Verbreiterung der Basis (Abb. 4a). Hingegen wird die Poikilocytose mit der Price-Jones-Kurve ungenügend erfaßt.

2. Die *normo-makrocytäre* Form mit Target-cells-Bildung. Hier ist die Price-Jones-Kurve fast im Normalbereich oder nur wenig rechts-verschoben; entsprechend der weitgehend gleichen Größe der Erythrocyten ist auch die Basis nicht stark verbreitert (Abb. 4b).

3. Die *Thalassaemia* major mit unregelmäßigen, großen Formen der Target-cells und daneben Fragmentocyten. Hier haben wir im ganzen wohl eine Rechtsverschiebung gegen den großen Durchmesser zu, aber die Kurve ist flach, als Folge der Fragmentocyten nach links ausladend, wegen der Target-cells nach rechts hinüber reichend (Abb. 4b). Die Rechtsverschiebung bei der Thalassämie wird noch deutlicher nach Splenektomie, da zufolge Wegfall der Milzfunktion die Fragmentierung weitgehend ausbleibt (*Gasser*).

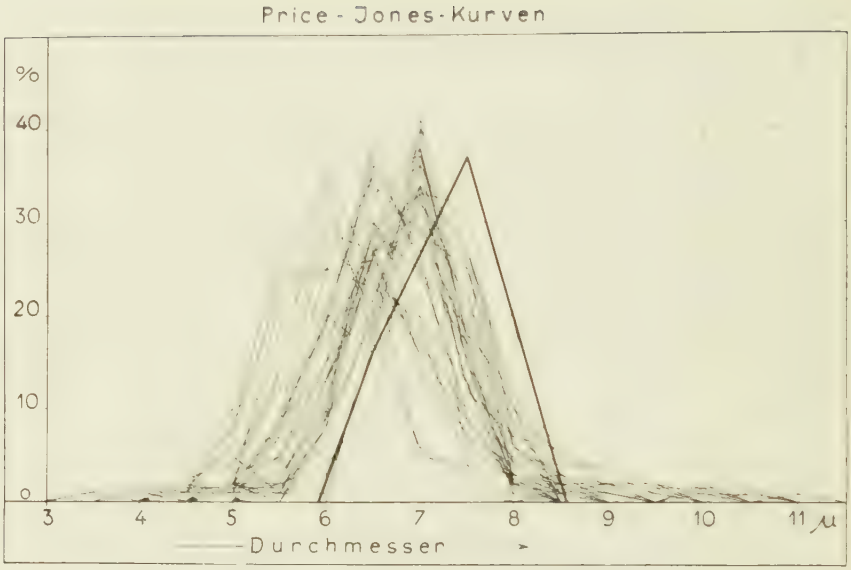
Über den *mittleren Durchmesser* orientiert Tab. 4.

Tabelle 4

Mittlerer Erythrocytendurchmesser *D*

von	Fälle		*D* μ	Mittelwert μ
79	61	(77%)	5,96–7,12	6,45
	13	(16,4%)	7,21–7,4	7,35
	5	(6,3%)	7,4 –8,35	7,77

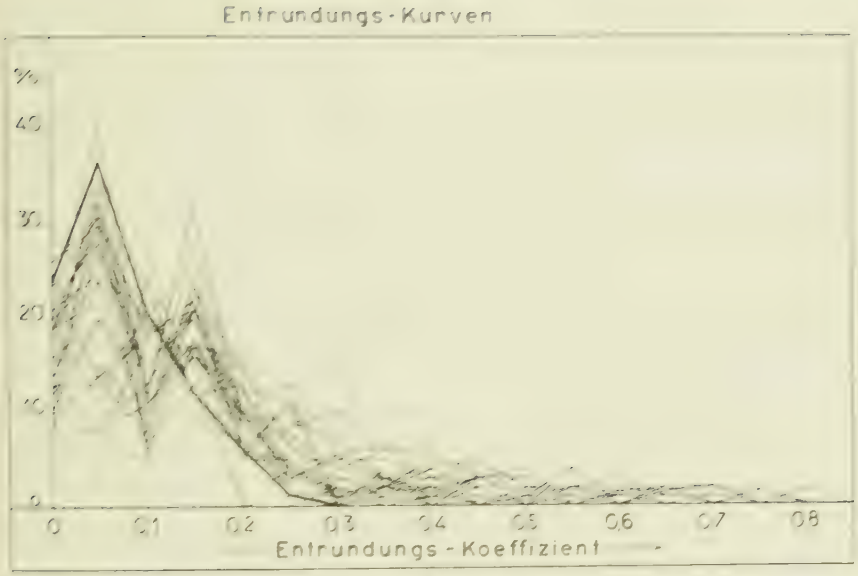
Die *Entrundungskurve*, wie wir sie an der Zürcher Klinik in Anlehnung an *Lieberherr* aufstellen, zeigt sich als eine äußerst wertvolle Ergänzung zur Price-Jones-Kurve.



a

b

Abb. 4. Price-Jones-Kurven bei hypochromer Eisenmangelanämie. a) Price-Jones-Kurven bei 50 mikrocytären hypochromen Anämien, b) bei 12 Fällen von normomakrocytären Formen und Thalassämie. Zu letzterer gehören die beiden stark nach rechts ausladenden, flachen Kurven.



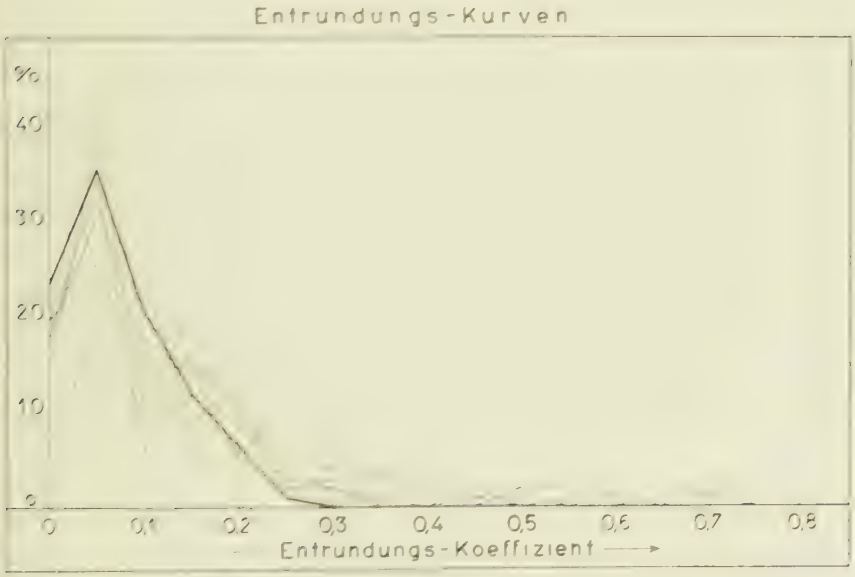


Abb. 5. Entrundungskurven bei hypochromer Eisenmangelanämie, a) entsprechend den Fällen von 4a, b) entsprechend den Fällen von 4b. Die Entrundung ist bei den mikrocytären Formen [illegible] als bei den makrocytären Formen und bei der Thalassämie.

Die Formel für die Berechnung des Entrundungs- und Achsenkoeffizienten der Einzelerythrocyten ist nach *Lieberherr* (Norm 0–0,3):

$$\text{Koeffizient} = \frac{\text{großer Durchmesser} - \text{kleiner Durchmesser}}{\text{großer Durchmesser}} = \frac{D-d}{D}$$

Während die Price-Jones-Kurve die Anisocytose anzeigt, ist die Entrundungskurve die beste Art, eine Poikilocytose zu erfassen. Je stärker die Unterschiede der beiden Durchmesser der Erythrocyten sind, desto flacher wird die Kurve.

Eine starke Entrundung sehen wir bei der gewöhnlichen hypochromen Eisenmangelanämie mit Poikilocytose (Abb. 5a). Die Extremwerte liefern natürlich die Bakteriocyten mit ihrer langen, schmalen Form. Hingegen ist die Entrundung bei der makrocytären Target-cell-Anämie nicht so sehr ausgesprochen (Abb. 5b).

Die beiden Arten der Darstellung müssen immer gemeinsam betrachtet werden. Während z. B. die Linksverschiebung der Price-Jones-Kurve sowohl für die Eisenmangel- wie für die Sphärocytenanämie zutrifft, unterscheiden sich diese beiden in der Entrundungskurve: fehlende Entrundung bei Kugelzellanämie, starke Abflachung der Kurve bei Eisenmangelanämie. Umgekehrt haben Elliptocytose und Eisenmangelanämie eine typische abgeflachte Entrundungskurve, unterscheiden sich aber wieder deutlich durch die Price-Jones-Kurve.

c) *Die Resistenz der Erythrocyten*

Die *osmotische* Resistenz der Erythrocyten gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung ist bei der hypochromen Anämie des Erwachsenen erhöht (*Witts*). Nach *Daland* und *Worthley* findet man einen kleinen Rest Erythrocyten, der auch bei 0,20% NaCl nicht hämolysiert wird. Bei Kindern beobachten wir aber neben einer erhöhten Maximalresistenz sehr oft auch eine erniedrigte Minimalresistenz, d. h. die Resistenzspanne ist deutlich verbreitert; so werden z. B. die ersten Erythrocyten schon bei 0,58% NaCl, die letzten aber weit unter 0,20% NaCl hämolysiert. Diese Befunde waren früher schon bei den achylischen Chloranämien erhoben worden (*Gasser*). Über unsere Befunde bei 145 hypochromen Anämien orientiert Tab. 5. Die Fälle mit

Tabelle 5

Osmotische Erythrocytenresistenz

von	Fälle	Beginn der Hämolyse (Min.) % NaCl	Schluß der Hämolyse (Max.) % NaCl
145	80 (55,17%)	0,56–0,58	0,18–0,30
	25 (17,24%)	0,48–0,60	0,32–0,42
	35 (24,13%)	0,46–0,40	0,18–0,30
	5 (3,45%)	0,46–0,44	0,32–0,34

Target-cells haben eine besonders stark erhöhte osmotische Resistenz, wie dies allgemein für die Gruppe der Thalassämien gilt. Eine leichte Herabsetzung der osmotischen Erythrocytenresistenz fanden wir bei mehr als der Hälfte aller hypochromen Anämien, was die Wichtigkeit dieses Symptoms für die Differentialdiagnose gegenüber den hämolytischen Anämien zeigt.

Die *mechanische* Resistenz ist bei den hypochromen Anämien nicht systematisch untersucht worden, sie dürfte allgemein leicht vermindert sein; eine stärkere Herabsetzung fanden wir bei unseren Fällen von Thalassämie.

d) Knochenmarksbefunde

Entsprechend der gestörten Hämoglobinsynthese sind auch Störungen der Zellbildung im Knochenmark zu erwarten. Beim Erwachsenen findet man eine gesteigerte Erythropoese mit Tendenz zur Vermehrung unreifer Formen (*Fieschi*, *Kienle*, *Leitner*, *Heilmeyer*). *Rohr* weist auch auf das Vorkommen von großen Proerythroblasten hin. Diese Vermehrung der Erythroblasten wird von *Stodtmeister* als ein Kompensationsversuch, von *Reimann* wohl richtiger als eine Reifungshemmung angesehen. Der gestörte Einbau des Eisens in das Hämoglobinmolekül ist an der Basophilie der Elemente zu erkennen. Megaloblasten gehören nicht zum Bilde der Eisenmangelanämien. Nach *Markoff* ist die Karyokinese solcher Fälle gesteigert, nach *Kienle* nicht. Über die Markbefunde im Kindesalter orientiert *Gasser* an Hand von 8 Fällen achylischer Chloranämie. Er fand nur eine leicht gesteigerte Erythropoese mit Reifungshemmung, gelegentliches Vorkommen von 2–4kernigen Riesenerythroblasten und eine starke Karyorrhexis. In der Leukopoese war eine Vermehrung der Eosinophilen und das Vorkommen der Riesenneutrophilen vermerkt. Letzteres wurde von *Scott* beim Erwachsenen gefunden.

Unsere Befunde stützen sich auf *180 Myelogramme* unbehandelter hypochromer Anämien im Kindesalter. Tab. 6a orientiert über die *Zahl der Erythroblasten*, berechnet auf 100 weiße Elemente (Berechnung nach *Rohr*). Die Ergebnisse stehen z. T. im Widerspruch zu den Befunden beim Erwachsenen, bei denen eine Vermehrung der Erythroblasten die Regel ist. Mehr als die Hälfte zeigt eine normale Erythroblastenzahl (10–25%). Ein Zehntel aller Fälle hat leicht erhöhte Werte, ein weiterer Zehntel eine deutlich vermehrte Erythroblastenzahl. Werte über 85 Erythroblasten pro 100 Weiße fanden wir nur bei 2 Fällen von Cooley-Anämie (253 bzw. 320% Erythroblasten). Ein Fünftel aller Fälle zeigt eine verminderte Erythropoese mit einer durchschnittlichen Erythroblastenzahl von 6,6%. Diese erniedrigte Erythropoese steht in keinem sicheren Zusammenhang mit der übrigen Konstitution oder dem Alter der Patienten.

Zwei Drittel aller Fälle (63,66%) weisen eine deutliche *Reifungshemmung* auf; dabei zeigen 38,88% eine ausgesprochene Basophilie, 24,44% nur eine Verminderung der oxyphilen Formen. Die Reifungskurve nach *Pontoni* hat für die meisten Fälle eine Falltendenz.

Die *Erythroblastenmitosen* dürfen auf Grund unserer Tab. 6 b zahlenmäßig meist als normal betrachtet werden. In Einzelfällen sind sie leicht vermindert, in einem Viertel aller Fälle aber doch deutlich vermehrt. Hingegen ist

Tabelle 6

Erythropoese im Knochenmark

von	Fälle		Mittelwert
		a) Erythroblasten auf 100 Weiße	
180	36 (20%)	1,8– 9,8	6,6
	98 (52,13%)	10,2–25	19,4
	19 (10,55%)	26,2–36	31,09
	21 (11,66%)	40,5–89	51,8
		b) Erythroblasten-Mitosen in ‰	
148	24 (16,20%)	0– 10	6,8
	88 (59,47%)	10– 40	23,9
	36 (24,32%)	41–222	—
		c) Erythroblasten-Karyorrhexis in ‰	
148	31 (22,94%)	0	—
	55 (28,37%)	2– 40	20,36
	42 (35,24%)	41– 95	65,66
	16 (10,83%)	100–195	170
	4 (2,7%)	200–350	274

die *Karyorrhexis* bei rund vier Fünfteln aller Fälle nachweisbar, z. T. in erheblichem Prozentsatz, wie aus Tab. 6c hervorgeht.

Echte Megaloblasten sind nicht nachweisbar, hingegen finden wir in mehr als einem Fünftel aller Fälle (21,1%) *Riesenneutrophile*. Die Leukopoese zeigte in einem kleinen Prozentsatz eine leichte Reifungshemmung.

Die *eosinophilen Elemente* sind im Knochenmark zahlenmäßig bei drei Vierteln aller Fälle durchaus normal (Tab. 7). Sehr hohe Werte finden wir bei Kombination mit anderen Krankheiten, dann aber auch in Fällen mit achylischer Eisenmangelanämie.

Tabelle 7

Eosinophilie im Knochenmark

von	Fälle	Eosinophile %	Mittelwert %
180	136 (75,3%)	1–6	3,31
	31 (17,22%)	7–9,8	8,45
	13 (7,32%)	10–19,6	14,8

Wichtig war die Untersuchung auf den Prozentsatz *lymphoider Elemente* (Tab. 8). Wir nehmen 30% aller Weißen als obere Grenze der Norm an (*Willi, Dinang*). In 41,11%, d. h. in 71 Fällen, fanden wir höhere Werte, im Durchschnitt 46,8% lymphoide Elemente. Wir müssen daraus schließen, daß eine Vermehrung der lymphoiden Elemente im Knochenmark bei hypochromen Anämien der Kinder oft vorkommt. Inwieweit es sich aber um eine

lymphoide Metaplasie handelt, wie sie *Willi* für gewisse aregeneratorische Anämien beschrieben hat, möchten wir hier noch offen lassen.

Tabelle 8

Lymphoide Zellen

von	Fälle	Lymphoide Zellen %	Mittelwert %
180	106 (58,88%)	6,4–23,8	18,7
	74 (41,11%)	30–71	46,78

e) Blutchemische Befunde

Serumeisen und Eisenbelastung. Die Bedeutung des Serumeisens in der Genese der hypochromen Anämien darf als gesichert gelten. Über entsprechende Befunde im Kindesalter orientierte als erster *Vahlquist* in seiner Monographie. Wir bestimmen an unserer Klinik nach der Methode von *Heilmeyer* und *Plötner*, wobei wir wegen der großen Schwankungsbreite den Normalbereich mit 70–130 γ% entsprechend weit gezogen haben.

Tabelle 9

Serumeisen

von	Fälle	Serumeisen γ%	Mittelwert γ%
236	128 (54,20%)	10–69	30,64
	91 (38,6%)	70–130	81,5
	17 (7,2%)	132–202	161

Tab. 9 zeigt eine Zusammenstellung der 236 untersuchten Fälle. Es ergibt sich daraus, daß wohl mehr als die Hälfte in unbehandeltem Zustand ein erniedrigtes Serumeisen haben. Immerhin zeigen mehr als ein Drittel aller Fälle normale Serumeisenspiegel, und ein kleiner Teil (7,2%) hat sogar deutlich erhöhte Eisenwerte bei sicherer hypochromer Anämie. In Übereinstimmung mit *Vahlquist* konnten wir keine Parallele finden zwischen dem Hämoglobingehalt und der Höhe des Serumeisens (vgl. Abb. 2b). Bei den 17 Fällen mit erhöhtem Serumeisenspiegel handelt es sich um einen Fall von Cooley-Anämie, eine hypochrome Anämie mit hämolytischer Krise, zwei Hepatopathien und eine Hepatitis epidemica. Bei 12 Fällen war aber kein ätiologisches Moment nachweisbar.

Von großer Wichtigkeit für die Bestimmung des Eisenhungers ist die *Eisenbelastung.* Die Eisenresorption zeigt außerordentlich starke Unterschiede je nach den Bedürfnissen des Organismus (*Thoenes* und *Aschaffenburg*, *Heilmeyer* und *Plötner*, *Moore* und Mitarb., *Schaefer*, *Hemmeler*, *Ja-*

sińsky). Je größer der Mangel an Eisen, desto stärker die Resorption auf Belastung.

Tabelle 10

Eisenbelastung mit Ferronicum Sandoz

J.-Nr.	Alter	Diagnose	Zeit der Blutentnahme			
			08.00	09.00	11.00	15.00
			γ%	γ%	γ%	γ%
6111/51	13	Chlorose	65	216	22	111
6301/51	$3^{2}/_{12}$	Alimentäre hypochrome Anämie	87	176	472	428
6314/51	$2^{6}/_{12}$		112	393	464	—
6920/52	$14^{11}/_{12}$	Achylische Chloranämie	28	120	274	69

Wichtig sind in diesem Zusammenhang die Feststellungen von *Roth*, *Jasińsky* und *Bidder*, die beim Menschen die Werte des Gewebseisens mit dem Resorptionsversuch kombiniert hatten. Der Gewebseisengehalt der Organe beeinflußt nämlich die Eisenresorption, indem hohes Gewebseisen sie herabsetzt, vermindertes Gewebseisen sie erhöht.

Beispiele für die Eisenresorption gibt Tab. 10. Die Kinder bekommen morgens nüchtern 8 Tabletten «Ferronicum» Sandoz (176 mg Eisen) per os. Die Eisenbestimmung wird nüchtern, dann 1, 2 und 7 Stunden nach Belastung gemacht. Hierbei zeigen die beiden alimentären Anämien einen viel stärkeren Serumeisenanstieg als die Chlorose und achylische Anämie, obwohl letztere erniedrigte Nüchternwerte hatten.

Serumkupfer. Die Frage der Bedeutung von Serumkupfer für die Genese hypochromer Anämien ist auch heute noch ungelöst.

Jedenfalls fanden *Heilmeyer*, *Keiderling* und *Stüwe* bei 3000 Bestimmungen bei Erwachsenenanämien nie erniedrigte Kupferwerte. Auch *Bethell*, *Coldhammer*, *Isaaks* und *Sturgis* sowie *Fowler* und *Barer* konnten durch Kupfertherapie die hypochrome Anämie des Erwachsenen nicht beeinflussen. Die Kupferdepots des Körpers und vor allem das in der Nahrung zugeführte Kupfer muß beim erwachsenen Organismus als genügend betrachtet werden. Kupfer kann trotzdem für die Hämatopoese von Bedeutung sein.

Bei Kindern, und vor allem im Säuglingsalter, sollen sichere Kupferanämien vorkommen (*Schiff*, *Aliaberg* und *Joffe*, 1930). Auch soll nach *Chou* und *Adolph* (1930) die Leber anämischer Kinder weniger Kupfer enthalten. Beide Arbeiten stammen aber aus der Zeit vor der Serumkupferbestimmung. Von verschiedenen Autoren (*Elvehjem*, *Duckles* und *Mundenhall*, *Hutchinson*, *Leverton*) wurde eine bessere Heilquote bei alimentären hypochromen Anämien erzielt, wenn neben dem Eisen auch Kupfer gegeben wird. Wir konnten uns von der besseren Wirkung der kombinierten Kupferpräparate nicht überzeugen. Das will nicht bedeuten, daß Kupfer als Katalysator bei der Hämoglobinsynthese nicht wirken kann (*Heilmeyer*, *Freudenberg*).

Tab. 11 gibt die Übersicht unserer *Kupferbestimmungen bei 30 unbehandelten Anämien*. Sie wurden nach der Methode *Heilmeyer*, *Keiderling* und *Stüwe* ausgeführt. Dabei fanden wir doch in knapp einem Viertel aller Fälle erniedrigtes Serumkupfer. Die meisten Fälle hatten aber deutlich erhöhte Serumkupferwerte, wie dies *Heilmeyer* als charakteristisch für die Eisen-

Tabelle 11

Serumkupfer

von	Fälle	Serumkupfer γ%	Mittelwert γ%
30	7 (23,39%)	52–75	63
	4 (13,3%)	92–120	104
	19 (63,3%)	125–265	165

mangelanämie beschrieben hat. Die 7 Fälle mit erniedrigtem Serumkupfer konnten weder nach Alter noch nach Grundkrankheit zu einer bestimmten Einheit zusammengefaßt werden.

Serumeiweiß. Das Gesamteiweiß wurde bei 186 Fällen bestimmt. Nur 4 Fälle zeigten eine deutliche Erniedrigung der Werte. Es handelt sich um schwere Herter-Patienten und alimentäre Störungen, die mit hypochromer Anämie kombiniert waren.

Serumbilirubin. Wie bei den gewöhnlichen hypochromen Anämien des Erwachsenen, so ist nach *Vahlquist* auch bei den Säuglings- und Kleinkinderanämien das Bilirubin im Normalbereich. Tab. 12 gibt Übersicht über *146 Fälle;* auch wir fanden meist normale, in einem geringeren Prozentsatz sogar auffallend niedere Serumbilirubinwerte. Immerhin hatten 18 Fälle, d. h. 11,52%, einen leicht bis deutlich erhöhten Bilirubinspiegel. Darunter finden wir vor allem Fälle, bei denen ein Leberschaden (z. B. Hepatitis epidemica) nachweisbar oder zum mindesten zu vermuten war. Stärkere Bilirubinämie beobachteten wir beim Jaksch-Hayem-Syndrom und bei der Thalassämie. Es bleiben aber einzelne Fälle, bei denen wir keine sichere Erklärung für das erhöhte Serumbilirubin geben können. Bei solchen Fällen wurde auch leichte Target-cell-Bildung beobachtet.

Tabelle 12

Serumbilirubin

von	Fälle	Bilirubin mg%	Mittelwert mg%
146	19 (12,17%)	0,1 – 0,19	0,169
	119 (76,21%)	0,2 – 0,8	0,437
	8 (5,12%)	0,86– 0,96	0,867
	10 (6,4%)	1,20–21,20	4,24

f) Urobilinogenkörperausscheidung

Tab. 13 orientiert über die Urobilinkörperausscheidung, den Mauserungsindex und den Urobilinquotienten. Da die quantitative Urobilinkörperausscheidung vom zirkulierenden Hämoglobin abhängig ist, muß bei solchen Fällen im Kindesalter der *Urobilinmauserungsindex* (UMI) angegeben werden. Damit wird nach *Heilmeyer* angegeben, wieviel Urobilin in mg pro 100 g zirkulierendes Gesamthämoglobin pro

Tag ausgeschieden wird. Die Normalwerte liegen zwischen 10 und 23. Diese Werte setzen eine normale Leberfunktion voraus. Ist diese gestört, so kommt es zu einer Erhöhung des Urobilinquotienten (UQ). Dieser ist nach *Heilmeyer* gleich 1, wenn das Verhältnis Harnurobilin zu Stuhlurobilin 1:100 beträgt. Der Urobilinquotient kann bei schwerster Steigerung der Hämolyse normal sein, er kann aber auch bei nicht vermehrter Blutmauserung stark pathologisch werden.

Tabelle 13

Urobilinkörperausscheidung

J.-Nr	Alter	Nr.	Hb. g%	Rote	FI	im Urin abs. mg	im Stuhl abs. mg	Total abs. mg	UMI[1]	UQ[2]
1909/39	2	1	2,7	3,5	0,41	0,261	30,3	30,029	164	0,86
6304/41	6	2	2,72	1,99	0,44	1,17	61,4	62,57	102,2	1,9
4363/51	$8^{6}/_{12}$	3	10	4,3	0,73	1,46	72,925	398,50	18,4	2,0
4125/51	$9^{9}/_{12}$	4	9,92	4,51	0,68	4,088	84,1	88,18	8,8	0,49
6112/51	13	5	6,08	3,1	0,60	1,232	40,78	42,012	9,07	3,62
6920/52	$14^{11}/_{12}$	6	8,3	3,6	0,74	2,0	23,0	25,0	3,9	8,52
86/49	$3^{6}/_{12}$	7	8,16	4,32	0,59	0,4133	120,0	120,4133	32,9	0,33
2575/50	6	8	11,2	3,7	0,90	0,675	23,77	24,46	6,7	2,8
618/34	$1^{1}/_{12}$	9	4,32	2,0	0,60	9,75	212	221,75	513,3	4,59

[1] Urobilin-Mauserungsindex nach *Heilmeyer* (Norm 10–23).
[2] Urobilinquotient nach *Heilmeyer* (Norm 1,0).

Wir fanden eine verstärkte Blutmauserung bei zwei achylischen Chloranämien (Tab. 13, Fälle 1 und 7), bei einer Cöliakie (Fall 2) und erwartungsgemäß auch bei einer Cooley-Anämie (Fall 9). Hingegen war der Urobilinmauserungsindex bei einer weiteren achylischen Anämie (Fall 6), bei einer Chlorose (Fall 5) und bei einer Thalassaemia minor (Fall 8) nicht erhöht. Letztere Fälle hatten hingegen einen erhöhten Urobilinquotienten, was eine Leberschädigung wahrscheinlich macht.

g) *Magensaftverhältnisse*

Die mangelhafte Salzsäuresekretion wird ebenfalls als ein Epithelsymptom angesehen (*Halle* 1938, *Waldenstrom* 1939). Schon die Arbeiten von *Leo* (1888) zeigten, daß besonders beim Säugling die Salzsaurewerte tiefer liegen als beim Erwachsenen. Doch konnte *Neale* zeigen, daß alle gesunden Säuglinge Salzsäure produzieren können. *Steinmann* gab auf Grund der Befunde von 140 gesunden Säuglingen folgende Normalwerte an:

	Gesamt-HCl	Freie HCl
Erstes Vierteljahr	29%	10%
Zweites Vierteljahr	88%	34%
Drittes Vierteljahr	40%	34%
Bis zweites Jahr	40%	34%

Werte, die unter 10% freier HCl liegen, sind als stark hypacid anzusehen. Da jedoch hypochrome Anämien im ersten Vierteljahr selten sind, vom zweiten Vierteljahr aber die Normalwerte freier HCl über 30% liegen, müssen alle Befunde unter 30%

als hypacid beurteilt werden. Hypacidität oder Achlorhydrie bei hypochromen Anämien des Säuglings und Kleinkindes beobachteten *Stewart, Paxton, Hawksley, Gasser, Vahlquist.* Interessant ist die Arbeit von *Ogilvie,* die sich mit 34 Anämien verschiedener Genese bei Kindern befaßt. Er fand eine deutliche Relation zwischen den hypochromen Anämien und der Verminderung der Salzsäure im Magen.

Die fraktionierte Magensaftausheberung wurde bei *118 Fällen* mit hypochromer Anämie ausgeführt. Nach dem Coffeinprobetrunk sezernierten die Kinder freie Salzsäure wie folgt:

	Freie HCl	Mittelwert
54 Fälle (45,7%)	0– 9%	2,75%
26 Fälle (22,7%)	10–19%	12,7%
23 Fälle (19,4%)	20–29%	22,7%
15 Fälle (12,2%)	über 30%	

Demnach waren 87,8% hypacid, und davon 45,7% mit starker Verminderung der Salzsäure. Es ist aber erwähnenswert, daß wir in 12,2% normacide bis sogar stark hyperacide Werte gefunden haben.

Zusammenfassung

373 Fälle von unbehandelter hypochromer Anämie im Kindesalter werden ohne Rücksicht auf ihre Ätiologie einer kritischen Betrachtung unterworfen und gesamthaft nach Vorgeschichte, klinischer Symptomatologie und Laboratoriumsbefunden zusammengestellt.

An prädisponierenden Faktoren sind zu erwähnen: Alter, Ernährung und Geburtsgewicht.

Bei der *klinischen Symptomatologie* sind außer der Blässe zu erwähnen: leichte Leberschwellung, Mikropolyadenie, seltener Milzschwellung und nur in 7% Epithelsymptome. Ein Drittel aller Fälle betrifft degenerative und geistig zurückgebliebene Kinder.

Die *Blutbefunde* zeigen Anämie mit erniedrigtem Färbeindex, der mittlere Durchmesser, das Erythrocyteneinzelvolumen und der Hämatokritwert sind meist deutlich erniedrigt. Bei vier Fünfteln aller Fällen ist die Price-Jones-Kurve links verschoben, die Entrundungskurve stark abgeflacht. Die osmotische Resistenz zeigt oft eine leichte Herabsetzung der Minimalresistenz.

Im *Knochenmark* zeigen mehr als die Hälfte der Fälle normale Erythroblastenwerte, die Mitosezahlen weichen nicht wesentlich von der Norm ab, hingegen ist die Karyorrhexis immer ausgesprochen vorhanden, und meistens findet man deutliche Linksverschiebung in der Erythropoese mit Basophilie. Auffallend ist eine wesentliche Vermehrung der lymphoiden Elemente bei über 40% aller Fälle.

Von den *blutchemischen Werten* sind hervorzuheben: das Serumeisen erniedrigt in 54%, normal in 39%, erhöht in 7%; das Serumkupfer in zwei Dritteln der Fälle erhöht; die Bilirubinwerte meist normal.

Die *fraktionierte Magensaftausheberung* nach Coffein ergab bei 88% Hypacidität.

Abbot, O. B., Ahmann, C. E.: Amer. J. Dis. Childr. **58**, 811 (1939). – *Albers, H.:* Eisen bei Mutter und Kind. Leipzig, Georg Thieme 1941. – *Benjamin:* Pfaundler-Schlossmann, Hdb. d. Kinderhk. I, 743 (1923). – *Bethell, F. H., Coldhammer, S. M., Isaaks, R.,* und *Sturgis, C. C.:* J. amer. med. Assoc. **103**, 797 (1934). – *Brokaw, K., Sedam, M., Cassirer, A.:* J. Pediatr. (Am.) **21**, 769 (1942). – *Calver, I.:* Lancet **1**, 245 (1938). – *de Chastonay, Elsa:* Helv. paed. Acta **6**, 275 (1951). – *Chou, T. P.,* und *Adolph, W. H.:* Biochem. J. (Brit.) **29**, 476 (1935). – *Cunningham, N. C.:* Med. J. Australia **2**, 349 (1941). – *Daland, C. A.,* und *Worthley, K.:* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **20**, 1122 (1935). – *Davidson, L. S. P.,* und *Fullerton, H. W.:* Edinbgh Med. J. **45**, 1 (1938). – *Diwany, M.:* J. egypt. med. Assoc. **21**, 230 (1938). – *Elvehjem, G. A., Duckles, D.,* und *Mundenhall, D. K.:* Amer. J. Dis. Childr. **53**, 787 (1937). – *Fanconi, G.:* Ann. Paed. **164**, 214 (1945). – *Fieschi, A.:* Semeiologia del midollo osseo. Tipographia Pavia 1938 (Bibliotheca haematologica). – *Favler, W. M.,* und *Barer, A. P.:* J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **26**, 832 (1941). – *Freudenberg, E.:* Ann. Paed. **169**, 163 (1947). – *Fullerton, H. W.:* Arch. Dis. Childh. **12**, 71 (1937). – *Garsche, R.:* Z. Kinderhk. **61**, 302 (1935). – *Gasser, C.:* Helv. paed. Acta **3**, 167 (1948); **2**, 107 (1949); Die hämolytischen Syndrome im Kindesalter. Georg Thieme, Stuttgart 1951. – *Glanzmann, E.:* Einführung in die Kinderheilkunde. Julius Springer, Wien 1939. – *Halle* und *Jolly:* zitiert bei Vahlquist 1949. – *Hallen, L.:* Acta med. scand. (Schwd.) Suppl. **90**, 398 (1938). – *Hawksley, J. G.,* und *Neale, A. V.:* zitiert bei Whitby. – *Hawksley, J. G., Lighlwood, R.,* und *Bailey, U.:* Arch. Dis. Childh. **9**, 359 (1934). – *Heilmeyer, L.,* und *Plötner, K.:* Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Gustav Fischer, Jena 1937. – *Heilmeyer, L.:* Hdb. d. inn. Medizin. II. Blutkrankheiten. Springer, Berlin 1942. – *Heilmeyer, L., Keiderling, W.,* und *Stüwe, G.:* Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe. Fischer, Jena 1941. – *Hemmeler, G.:* Helv. med. Acta **11**, 201 (1944); **13**, 488 (1946). – *Jasińsky, B.:* Schweiz. med. Wschr. **79**, 291 (1949); **80**, 59 (1950). – *Josephs, H. W.:* Medicine **15**, 307 (1936). – *Kienle, F.:* Die Sternalpunktion in der Diagnostik. Thieme, Leipzig 1943. – *Leitner, St. J.:* Die intravitale Knochenmarksuntersuchung. Benno Schwabe, Basel 1945. – *Leo, H.:* Berl. klin. Wschr. **16**, 986 (1888). – *Leverton, R. M.,* und *Rinkley, E. M.:* J. Nutrit. (Am.) **27**, 43 (1944). – *Lieberherr, W.:* Helv. med. Acta **5**, 589 (1938). – *Mackay, H. M. M.:* Med. Res. Council, Special Report, Series M.D. 157 London, His Majesty's Stationery Office, 1931; Arch. Dis. Childh. **8**, 221 (1933); **8**, 251 (1933). – *Mackay, H. M. M., Dobbs, R. H., Bingham, K.,* und *Martin, W. Y.:* Arch. Dis. Childh. **21**, 145 (1946). – *Magnüsson, H.:* Blutveränderungen bei Frühgeborenen. Uppsala 1935. – *Markoff, M.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 113 (1936). – *Moore, C. V., Doan, C. A.,* und *Arrowsmith, W. M. R.:* J. clin. Invest. (Am.) **6**, 627 (1937). – *Neale, A. V.:* Arch. Dis. Childh. **5**, 137 (1930). – *Ogilvie, J. W.:* Arch. Dis. Childh. **10**, 143 (1935). – *Paxton, W. T. W.:* Glasgow med. J. **7**, 153 (1936). – *Pounders, M. C.:* South. med. J. **19**, 727 (1926). – *Reimann, F.:* Z. klin. Med. **196**, 7 (1933). – *Rohr, K.:* Das menschliche Knochenmark. Thieme, Leipzig 1939. – *Rominger, E.:* Mschr. Kinderhk. **68**, 136 (1937). – *Roth, O., Jasińsky, B.,* und *Bidder, H.:* Helv. med. Acta **3**, 159 (1951). – *Salomonsen, L.:* in Fanconi-Wallgren, Lehrb. d. Pädiatrie, Basel 1950. – *Schäffer, K. H.:* Klin. Wschr. **1940**/I, 979; Mschr. Kinderhk. **96**, 18 (1948). – *Schiff, Aliaberg* und *Joffe:* Klin. Wschr. **1930**/II, 2144. – *Schmidt, M. B.:* Der Einfluß eisenarmer und eisenreicher Nahrung auf Blut und Körper. Gustav Fischer, Jena 1928. – *Schulten, H.:* Münch. med. Wschr. **1932**/I, 665. – *Scott, R. B.:* Quart. J. Med. **8**, 127 (1939). – *Sommerford:* Brit. J. Childh. Dis. **31**, 1 (1940). – *Steinmann, W.:* Mschr. Kinderhk. **65**, 264 (1936). – *Stewart, A.:* Brit. J. Dis. Childr. **1**, 34 (1937). – *Stodtmeister, R.,* und *Buchmann, P.:* Klin. Wschr. **1942**, 729. – *Stransky, E.,* und *Dauis-Lawas, D. F.:* Ann. Paed. **171**, 139 (1948). – *Straus, M. B.:* J. clin. Invest. (Am.) **12**, 345 (1933). – *Thiele, W.,* und *Kühl, H.:* Klin.

Wschr. **1938**/II, 137. – *Thoenes, F.*, und *Aschaffenburg, R.:* Der Eisenstoffwechsel des wachsenden Organismus. Abh. Kinderhk. **35**, 1935/II. – *Vahlquist, B.:* Acta paediatr. (Schwd.) **28**, Suppl. V (1941); Sv. Läkartidn. **39**, 2934 (1942); Arch. franç. Pédiatr. **1949**/VI, 331. – *Vogt, H.:* Dtsch. med. Wschr. **65**, 1167 (1939). – *Waldenstrom, J.:* Nord. Med. (Schwd.) **2**, 1451 (1939). – *Whitby, L. E. H.*, und *Britton, C. J. C.:* Disorders of the Blood. J. A. Churchill Ltd., Portmann Square 1946. – *Willi, H.:* Jb. Kinderhk. **151**, 3 (1938). – *Wintrobe, M. M.:* Clinical Hematology. Kimpton, London 1946. – *Witts, L. J.:* Brit. med. J. **3697**, 883 (1931).

Curriculum vitae

Am 29. August 1924 wurde ich in Thessaloniki geboren. Dort besuchte ich die Primarschule und das Gymnasium. Abschluß mit Maturität. 1942–1948 an der Universität Thessaloniki. Das Staatsexamen bestand ich am 25. September 1949. Vom März 1949 bis März 1950 als Assistentin an der 3. Medizinischen Klinik des «Evangelismos» in Athen (Dir. Prof. Dr. *Komninos*), März 1950 bis Ende Juli 1951 Assistententätigkeit an der Universitäts-Kinderklinik Athens (Dir. Prof. Dr. *Choremis*). Seit 1. Oktober 1951 arbeite ich als Volontärin an der Universitäts-Kinderklinik Zürich.

Herrn Prof. Dr. *G. Fanconi* danke ich herzlich, daß er mir die Gelegenheit gegeben hat, an seiner Klinik zu arbeiten. Besonderen Dank schulde ich Herrn PD. Dr. *C. Gasser* für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit sowie für seine wertvollen Anregungen. Herrn *W. Adank*, Cheflaborant für Haematologie, danke ich für seine Hilfe bei der Anfertigung der Kurven.